Schwangerschaftsleber und alimentäre Lävulosurie.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medizinischen Fakultät

der

KAISER WILHELMS-UNIVERSITÄT-STRASSBURG

zur Erlangung der Doktorwürde

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt von

KARL PFEIFFER

aus

Eberstadt.

Stuttgart
Druck von A. Bonz' Erben
1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Straßburg.

Referent:
Prof. Dr. Schickele.

Korreferent:
Prof. Dr. Fehling.

Ein viel umstrittener Gegenstand der neueren Literatur über die Pathologie der Schwangerschaft ist der Begriff der Schwangerschaftsleber oder der insuffisance hépatique, wie die französischen Autoren ihn analog dem Begriff der insuffisance rénale geprägt haben. Es soll damit ausgedrückt werden, daß die Leber allgemein unter dem Einfluß der Mehranforderungen in der Schwangerschaft die Stabilität der Funktionen einbüße, derart, daß sie selbst bei im übrigen völlig physiologisch verlaufenden Schwangerschaften sich den Anforderungen nicht mehr gewachsen zeige, folglich man von einer Leberinsuffizienz zu sprechen berechtigt ist. Insbesondere waren es die Untersuchungen über die Eklampsie, die die Autoren veranlaßten, ihr Augenmerk auch auf die Zustände der normal verlaufenden Schwangerschaft zu richten, um von dieser Grundlage aus die Störungen im normalen Schwangerschaftsverlauf zu entwickeln.

Lange Zeit kannte man in der deutschen Literatur den Ausdruck „Schwangerschaftsleber" überhaupt nicht, wiewohl er in der ausländischen Literatur, vorzüglich der französischen, schon seit einigen Jahrzehnten ein viel diskutierter war, nur ganz allmählich hat er sich auch in die deutsche Literatur Eingang zu schaffen gewußt.

Die Entwicklung dieses Begriffes dürfte auf Obduktionsbefunde von Tarnier[1]) zurückzuführen sein, der in zahlreichen stets auch hypertrophischen Lebern von an Puerperalfieber verstorbenen Frauen Fett nach-

wies. Nach ihm zeigte die Fettverteilung keinerlei besondere Anordnung. Da er auch bei Patientinnen, welche in weniger als 48 Stunden zugrunde gegangen waren, einen gewissen Fettreichtum nachweisen konnte, so schienen ihm Beziehungen zwischen Puerperalfieber und Fettreichtum nicht wahrscheinlich, weshalb er die Fettleber als einen regelmäßigen Befund bei Schwangeren und Wöchnerinnen annahm. Trotzdem beschränkte sich Tarnier darauf, nur den Schluß zu ziehen, daß bei Patientinnen, die an Puerperalfieber verstorben waren, Fettleber stets vorhanden war.

Blot[1]), der diese Befunde bestätigen konnte, wies ebenfalls bei nicht an Puerperalfieber verstorbenen Frauen Fettleber nach, so z. B. bei Diabetes, Phlebitis und Metritis. In späteren Arbeiten Tarniers ging derselbe ebenfalls in seinen Folgerungen einen Schritt weiter, indem er wie Blot die Fettleber als eine Folgeerscheinung der Gravidität ansah.

Vulpian[2]) schloß sich auf Grund eigener Untersuchungen den Ergebnissen dieser Autoren an.

Spätere Untersuchungen von de Sinéty[1]), die erweisen konnten, daß die Fettleber sich zu gleicher Zeit mit der Laktation entwickelt und mit der Laktation zu Ende geht, waren nicht imstande, diese Anschauungen ins Wanken zu bringen.

Mit Recht hebt Schickele bei der Würdigung der Arbeiten von Tarnier und Blot hervor, daß die große Mehrzahl dieser von Tarnier und Blot untersuchten Fälle an Kindbettfieber gestorben waren, andererseits der von Blot erwähnte Diabetesfall sich durch das Vorkommen von Fettleber bei Diabetes erklären läßt, sowie daß es sich bei den Fällen von Peritonitis, Phlebitis und Metritis um nichts anderes als um septische puerperale Erkrankungen gehandelt haben dürfte, somit alle diese Fälle für eine Entscheidung, ob die Fettleber in der Schwangerschaft als ein physiolo-

gischer Zustand zu betrachten sei, nicht in Betracht zu ziehen seien.

Diesen Beobachtungen von Tarnier und Blot wurden auch von seiten Bouffe de St. Blaises[1]), der in der Leber von hochträchtigen Kaninchen und Hunden nie Fett nachweisen konnte, keine besondere Bedeutung zugemessen.

Charrin und Guillemont[1]) machen keinerlei Angaben über das Vorhandensein von Fett in der Leber von Graviden, sondern sie sprechen nur ganz allgemein von degenerativen Veränderungen.

Fernerhin konnte 1900 Miotti[1]) die Resultate von Chiaventone bestätigen, welch letzterer an Lebern trächtiger Tiere erwiesen hatte, daß Fett in der Gravidität in vermehrter Menge auftrete und zwar, daß dies zuerst in den zentralen Partien der acini auftrete und mit dem Fortschreiten der Gravidität bis in die peripheren Partien der Leberläppchen vordringe.

Auch Viola[1]) hat bei graviden Meerschweinchen und Hunden zahlreiche Fettkörnchen in den Leberzellen gefunden, ebenso während der Laktation, mit deren Aussetzen auch das Fett verschwand.

Von den spärlichen Angaben, die von deutschen Autoren gemacht worden sind, sind zunächst die von Brauer und Miclescu[1]) zu erwähnen. Dieselben wiesen gelegentlich klinischer Beobachtungen von Icterus gravidarum nur flüchtig auf die der Gravidität eigentümlichen Veränderungen der Leberzellen hin. Ersterer spricht von Schädigungen des Leberparenchyms, die jenen als Schwangerschaftsniere beschriebenen renalen Läsionen vergleichbar wären, macht jedoch keinerlei Angaben über das Vorhandensein von Fett in der Graviditätsleber.

Miclescu[1]) redet von Leberzellen, welche schon während der Gravidität fettig infiltriert und leicht alteriert sind, wenn auch in physiologischen Grenzen.

Auch hier ist hervorzuheben, daß diesem Autor keinerlei eigene Erfahrungen zur Seite stehen, die ihm das Recht gegeben, wie von einer sichergestellten Tatsache zu reden.

Ganz besonders aber hat sich von deutschen Autoren in neuerer Zeit Hofbauer als ein eifriger Verfechter der Lehre von der Schwangerschaftsleber aufgeworfen.

Hofbauer[2]) charakterisiert das anatomische Bild der Schwangerschaftsleber in den Hauptzügen folgendermaßen: „1) Fettinfiltration in den zentralen Acinusabschnitten und Glykogenmangel daselbst; 2) Gallenstauung mit konsekutiver Pigmentablagerung in den inneren Läppchenbezirken und Erweiterung der Gallenkapillaren; 3) Ektasie der Zentralvenen und der zuführenden Kapillaren."

Besondere Bedeutung hat Hofbauer der Anhäufung des Fettes in den zentralen Aciniabschnitten zugemessen, indem er mit französischen und italienischen Autoren die Ansicht teilt, daß das Vorhandensein von Fett in der Leber von Schwangeren der erste Ausdruck einer Schädigung der Leberzelle bedeutet, und daß Hand in Hand mit dieser Fettanhäufung in den inneren Läppchenbezirken ein Glykogenschwund in diesen Bezirken einhergeht. Parallel mit dieser Glykogenabnahme soll eine Herabsetzung der antitoxischen Fähigkeit der Leber nachweislich sein. Zumal die französischen Autoren sind geneigt diese Beziehungen des Glykogengehalts zur entgiftenden Tätigkeit der Leber im Sinne einer Schädigung der Leber in der Gravidität zu verwerten.

Diese Beobachtungen bezüglich der Zurückdrängung des Glykogens nach den peripheren Acinusabschnitten konnten von einzelnen Autoren nicht allein nicht bestätigt werden, sondern es war unter anderen Bar in der Lage, einen erhöhten Glykogengehalt zu erweisen. Neuere Untersuchungen von Rosenberg[4]) über den

Glykogengehalt der Leber scheinen uns volle Aufklärung über diese Frage geben zu können. Es war diesem Autor nämlich möglich an Hand eines Materials von 125 Sektionen, bei denen in keinerlei Hinsicht irgend eine Auswahl getroffen war, die folgende Anordnung der Glykogenablagerung festzustellen: Von 80 positiven Resultaten zeigten 53 eine periphere, 8 eine diffuse und weitere 8 eine centroacinäre Anordnung des Glykogens. Wenn dieser Befund sich bestätigen sollte, so wäre in dem von Hofbauer hervorgehobenen Glykogenmangel im zentralen Acinusabschnitt der Schwangerschaftsleber keine Besonderheit gegenüber der normalen Leber außerhalb der Gravidität zu erblicken.

In völligem Gegensatz zu der Hofbauerschen Kennzeichnung des anatomischen Typus der Schwangerschaftsleber stehen die Ergebnisse, zu denen Schickele an der Hand einiger jedoch vollkommen einwandfreier Fälle gekommen ist.

Seine Beobachtungen sind die folgenden: „Gefrierschnitte lassen hier und da in den zentralen Zellen mancher Läppchen feine hellgelbe Körnchen erkennen. In anderen Läppchen sind die Zellen so gut wie frei von Körnchen, in wieder anderen ist in den Zellen um die Zentralvene herum ein feiner Körnchenstaub vorhanden, der sich nach der Läppchenperipherie zumeist rasch verliert. Auch in den dem periportalen Gewebe zunächstliegenden Leberzellen liegen nicht selten dieselben Körner. Alles in allem sind die gelben Körnchen recht spärlich.“ Im weiteren weist Schickele darauf hin, daß sich derartige Bilder wie in seinen Präparaten in den meisten normalen Lebern nachweisen lassen, und läßt die Frage offen, ob diese feinsten Körnchen nur Fett und nicht auch andere Granulationen vorstellen. Mit Entschiedenheit weist er jedenfalls eine für die Schwangerschaft typische Anhäufung von Fett zurück.

Den zweiten Punkt der Hofbauerschen Befunde kann Schickele ebenfalls nicht anerkennen: „Im Bereich einzelner Läppchen sind gelegentlich geringe Erweiterungen der Kapillaren vorhanden, die Leberzellreihen erscheinen auch etwas auseinandergedrängt; es ist jedoch nichts Typisches zu finden.“ Schickele hat bei keinem der von ihm untersuchten Fälle auch solchen von Sepsis und Verblutung Stellen gefunden, in denen eine wesentliche regelmäßig vorhandene Gefäßerweiterung zu konstatieren gewesen wäre, wohl hat er manchmal beobachtet, daß eine Zentralvene etwas weiter als eine benachbarte ist.

Gallenstauung, wie sie Hofbauer als weiteres typisches Kriterium der Schwangerschaftsleber beschreibt, konnte Schickele niemals beobachten; sowohl an tierischen wie menschlichen Präparaten waren ganz normale Verhältnisse zu beobachten. Tierversuche, die Schickele wegen der Schwierigkeiten, geeignetes menschliches Material zu erhalten, zur Prüfung dieser Fragen heranzog, erhärteten die an menschlichen Lebern gewonnenen Resultate.

Wie von Schickele, so wurden auch von Heinrichsdorff[5]) die sämtlichen Kriterien der Schwangerschaftsleber, wie sie von Hofbauer aufgestellt worden, abgelehnt. Über die Lokalisation des Fettes sagt Heinrichsdorff folgendes aus: „Im allgemeinen kann gesagt werden, daß in der Leber von Schwangeren alle Arten von Lokalisation des Fettes vorkommen. Ferner ist dessen Menge im allgemeinen eine ganz geringe. Denn nur in einem Falle lag es innerhalb des Zellkörpers in jener großtropfigen Form, die der typischen Fettleber zuzukommen pflegt, in allen übrigen in feinen Körnchen. Endlich trifft man eine Anhäufung im Zentrum des Läppchens überraschend häufig, in der Peripherie dagegen selten.“ Diese Beobachtungen stellte er an der Hand eines Materials von 21 Schwan-

geren an, die zum großen Teil an Peritonitis und Sepsis zugrunde gegangen. Wohl erkennt dieser Autor die Möglichkeit des degenerativen Charakters der Fetteinlagerung in solchen Fällen an, wo neben einer dichten Anhäufung der Fettröpfchen in der Zelle Pyknose des Kerns und Aufhebung der trabeculären Anordnung der Leberzellen zu beobachten ist, betont jedoch mit Nachdruck, daß die Leberzellen im übrigen durchaus gut erhalten und von der geringen Fetteinlagerung abgesehen ein normales Bild boten. Daraus schließt Heinrichsdorff, daß es sich wohl nur um einfache Infiltration handeln dürfte. Besonders aber muß hervorgehoben werden, daß bei den Heinrichsdorffschen Untersuchungen sich die Ergebnisse von drei Fällen, die an Verblutung gestorben, somit als rein und einwandsfrei zu gelten haben, indem jedwede anderweitige Affektion, die das durch die Gravidität ausgelöste Bild zu verdecken imstande wäre, ausgeschlossen, sich vollkommen mit den Schickeleschen Resultaten decken. Bei dem einen dieser drei Fälle war Fett spärlich diffus vorhanden, bei den beiden anderen war Fett kaum, bzw. nicht vorhanden. Hätte sich also Heinrichsdorff bei der Auswahl der absolut reinen Fälle dieselbe Strenge zu eigen gemacht, wie sie Schickele geübt hat, jegliche Fälle von septischer Infektion also ausgeschlossen, dann hätte er sich ohne Einschränkung der Schickeleschen Beurteilung anschließen können.

In der Ablehnung des zweiten Kriteriums der Schwangerschaftsleber, der Gallenstauung mit konsekutiver Pigmentablagerung in den inneren Läppchenbezirken und Erweiterung der Gallenkapillaren, zeigt sich eine vollkommene Übereinstimmung mit den Schickeleschen Untersuchungen.

War es Hofbauer möglich, eine Gallenstauung „mit Prägnanz“ an der Ablagerung des Gallenfarbstoffs in den zentralen Zellen der Leberläppchen und einer

Überfüllung der Gallenkapillaren zu konstatieren, so konnte Heinrichsdorff niemals, auch in den ganz einwandsfreien Fällen nicht, eine solche nachweisen.

Das dritte Merkmal der Hofbauerschen Schwangerschaftsleber, die venöse Stauung, Ektasie der Zentralvenen und der zuführenden Kapillaren glaubt Heinrichsdorff ganz außer acht lassen zu dürfen, da dies nach seiner Ansicht eine zu häufige Erscheinung ist, um als charakteristisch gelten zu können.

Diese Darstellung der einschlägigen Literatur über die Anatomie der Schwangerschaftsleber läßt uns erkennen, wie gegensätzlich die anatomische Grundlage der Schwangerschaftsleber beurteilt wird und es geht daraus das eine zur Genüge hervor, daß nämlich die Frage der Schwangerschaftsleber vom anatomischen Standpunkte eine ungelöste ist.

Im weiteren wollen wir uns nun die Frage vorlegen, ob funktionelle Störungen des Graviditätsstoffwechsels der Leber uns ein Recht verleihen, den Begriff der Schwangerschaftsleber anzuerkennen.

Als Beweise für ein Darniederliegen der Leberfunktionen in der Gravidität sind unter anderen eine gewisse Erhöhung des Ammoniakstickstoffs, eine Abnahme des Harnstickstoffs, sowie eine gewisse Steigerung der Aminosäurenausscheidung im Harn der Graviden, vor allem aber die in der Schwangerschaft häufiger auftretende alimentäre Lävulosurie ins Feld geführt worden.

Während noch bis vor kurzem die funktionellen Merkmale der Leberinsuffizienz ohne Einschränkung ihre Geltung hatten, so sind in jüngster Zeit gerade hierüber eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen, die von ganz verschiedenen Gesichtspunkten aus die Frage behandelten, ob sich auf chemischem Wege durch den Nachweis von Stoffwechselveränderungen die Annahme einer Schwangerschaftsleber rechtfertigen läßt.

Es wirft sich zunächst die Frage auf, ob wir überhaupt im Besitz einer verläßlichen Methode sind, die uns gestattet, eine gestörte Lebertätigkeit zu erkennen und nachzuweisen. Entsprechend der Mannigfaltigkeit der Tätigkeit der Leberzellen war von vornherein eine größere Anzahl von Möglichkeiten einer Funktionsprüfung der Leber gegeben und in der Tat ging man in der inneren Medizin bei Ausarbeitung einer funktionellen Leberdiagnostik analog der funktionellen Magendiagnostik entsprechend der Vielseitigkeit der Funktion der Leberzellen mit gar verschiedenen Methoden vor, indem man jede einzelne Funktion als Ausgangsbasis für eine Funktionsprüfung zu verwerten suchte. So suchte man die entgiftende Tätigkeit der Leberzellen sowohl gegenüber im Körper entstandenen als in denselben eingeführten schädlichen Substanzen, weiterhin den Stickstoffwechsel, die Überführung von Kreatin in Kreatinin und vor allem den Kohlehydratstoffwechsel zur Beantwortung der Frage einer funktionellen Leberdiagnostik heranzuziehen.

Es ist nicht hier der Ort, die verschiedenen Methoden der einzelnen Autoren zu erörtern und verweisen nur auf eine Arbeit Heynemanns[20]) „Zur Frage der Leberinsuffizienz und des Kreatininstoffwechsels", in welcher uns dieser eine kritische Übersicht der Methoden zur Prüfung der Leberfunktion gegeben hat; wir begnügen uns damit, das Fazit, das Heynemann aus seinen Betrachtungen zieht, wörtlich wiederzugeben. „Aus allen diesen Funktionsprüfungen der Leber lassen sich beim heutigen Stande unserer Kenntnisse keine wesentlichen Momente für das Vorliegen einer Leberinsuffizienz in der Schwangerschaft ableiten."

In ganz besonderem Maße wurde jedoch von Anfang an dem Glykogenbildungsvermögen der Leberzellen als Ausgangspunkt für eine Prüfung der Lebertätigkeit Beachtung geschenkt. Es ist das Ver-

dienst von Strauß[6]), der inneren Medizin eine Methode der Leberfunktionsprüfung ausgearbeitet zu haben, die sich auf dem Kohlehydratstoffwechsel der Leber aufbaut, und die mehr wie die übrigen Anerkennung gefunden hat.

Die Methode von Strauß stützt sich auf Untersuchungen von Sachs[7]), der an Fröschen feststellte, daß die Assimilationsgrenze für Traubenzucker Arabinose und Galaktose nach der Leberexstirpation nicht herabgesetzt war, die für Lävulose hingegen in nachweisbarer Weise gelitten hatte. Ferner hatten v. Mernig und Minkowsky den Nachweis geliefert, daß Hunde, denen die Leber exstirpiert worden war, aus Dextrose dann noch Glykogen zu bilden vermögen, wenn das Glykogenbildungsvermögen aus Lävulose geschwunden ist. Daraus glaubte Strauß die Folgerung ziehen zu dürfen, daß der Ort der Umbildung der Lävulose in Glykogen ausschließlich die Leber sei und daß somit bei Veränderungen im Lebergewebe sich dies in einer mangelhaften Assimilation der Lävulose kennzeichnen müsse. Strauß ließ daher einige Leberkranke auf ihre Toleranz für Lävulose prüfen und es zeigte sich in der Tat auch bei diesen in ausgeprägter Weise eine Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit der Lävulose. Diese Untersuchungen waren die Veranlassung für alle späteren Nachprüfungen seitens anderer Autoren wie Bruining, Ferranini, Baylac, Arnand, v. Sabatowsky, Halasz und Hohlweg, die im wesentlichen die Resultate von Strauß bestätigen konnten. Nur Landsberg kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu abweichenden Ergebnissen, er fand gegenüber von 90 % Lävulosurie in den Straußschen Versuchen nur bei 43 % Lävulosurie bei Leberkranken.

Auf diesen Beobachtungen aufbauend, ging man späterhin mit Recht zur Prüfung der Frage über, ob

die Toleranz für Lävulose bei den verschiedenen Lebererkrankungen sich feststellen lasse, ob also entsprechend der durch die betreffende Leberkrankheit veranlaßten Parenchymschädigung auch ein entsprechender Funktionsausfall zu konstatieren sei. Die Beantwortung dieser Frage ist von ganz besonderer Wichtigkeit, denn mit einer Verneinung eines graduellen Abhängigkeitsverhältnisses der Lävuloseausscheidung von dem Grade der Parenchymschädigung würde eine der Hauptstützen jener fallen, die in der Eklampsie die maximale Steigerung der Insuffizienz der Leber in der Schwangerschaft erblicken wollen. Nach diesen wäre zu erwarten, daß die Lävuloseausscheidung bei der Eklampsie eine besonders starke wäre.

Eine Betrachtung der Resultate, die die Internisten bei der Funktionsprüfung der Leber mit Hilfe der Lävulosurie gewonnen haben, machen es ganz unwahrscheinlich, daß ein solches Verhältnis zwischen der Schwere der Leberzerstörung und der Minderung der Toleranz für Lävulose besteht.

Hohlweg[9]), der Fälle von primären sowie sekundären Lebertumoren, Carcinomen, Sarcomen, durch Lävulosedarreichung auf Leberfunktion prüfte, fand auffallenderweise Ergebnisse, die im strikten Widerspruch zu diesen Erwartungen stehen. Er veröffentlicht unter anderen einen Fall von sekundärem Leberkrebs, bei dem nach dem später erhobenen Obduktionsbefund sich die Leber mit zahlreichen haselnuß- bis apfelgroßen Carcinomknoten sich durchsetzt zeigte. Größere Partien anscheinend gesunden Lebergewebes waren noch erhalten im Gebiet des linken Leberlappens und dann vor allem im Bereich eines großen Bezirks um den Hilus als Zentrum. Dieser Fall zeigte trotz seiner hochgradigen Zerstörung des Lebergewebes bei Darreichung von Lävulose keinerlei Ausscheidung dieses Zuckers im Urin. Überhaupt trat alimentäre

Lävulosurie nach Hohlwegs Untersuchungen nur 3 mal unter 8 Fällen von Lebertumoren bei Verabreichung von 100 g Lävulose auf; bei Zuführung von 75 g trat sie in diesen Fällen niemals auf. Dahingegen sah er bei einer weit gering gradigeren Störung der Lebertätigkeit wie dem katarrhalischem Icterus schon bei einer Lävulosezufuhr von 50 g Lävulose in den Harn übergehen.

Gingen die Straußschen Versuche von der Voraussetzung aus, daß nur die Leber der Ort für die Umwandlung der Lävoluse in Glykogen sei, so sind neuere experimentelle Untersuchungen von Wehrle[10]) sehr dazu angetan, den Wert der alimentären Lävulosurie für den Nachweis einer Leberschädigung in Zweifel zu ziehen. Wehrle konnte an Gänsen nachweisen, daß durch die Ausschaltung der Leber die Assimilationsfähigkeit für Lävulose in nur geringem Maße beeinflußt wurde. Er gelangt zu der Ansicht, daß die herabgesetzte Toleranz gegenüber der Lävulose bei gewissen Leberkrankheiten nicht durch den Ausfall funktionstüchtigen Lebergewebes sondern durch Störungen allgemeiner Natur, wie Intoxikation und Fieber, herbeigeführt wird. Es erscheint ihm daher sehr fragwürdig, die alimentäre Lävulosurie als Prüfstein für das Intaktsein der Leber heranziehen zu dürfen.

Starke Zweifel an der Zuverlässigkeit der Lävuloseprobe werden auch laut, wenn wir die Resultate der verschiedenen Untersucher, die die normale Leber vollkommen gesunder Menschen auf alimentäre Lävulosurie hin untersucht haben, miteinander vergleichen, indem dieselben nicht unerheblich von einander abweichen. So fanden

Strauß	bei	58	Fällen	10%
Chaies	„	21	„	5%
Baylac und Arnaud	„	20	„	35%
v. Halasz	„		„	5%

Ich selbst fand bei 11 lebergesunden und nichtschwangeren Frauen in 5 Fällen deutlich nachweisbare Mengen von Lävulose im Urin, bei den übrigen durchwegs Spuren.

Schröder[11]), der sich mangels einer kausalen Therapie der Eklampsie die Frage vorgelegt hatte, ob man nicht die Prognose durch eine symptomatische Therapie aussichtsreicher gestalten könne, wenn man diese Krankheit vor dem Ausbruch klinisch zu diagnostizieren vermöchte, war der erste, der die Straußsche Methode der Funktionsprüfung der Leber auf den schwangeren Organismus anwandte.

Das spontane Erscheinen von Zucker im Urin schwangerer Frauen war schon lange bekannt. Claude Bernard[12]) hatte schon im Jahre 1855 auf dieses Vorkommen hingewiesen. Hofmeister[13]) und Kaltenbach konnten diesen Harnzucker später als Milchzucker analisieren. Brocard wies dann die Anwesenheit von Zucker im Harn gravider Frauen in 50% von 125 von ihm beobachteten Fällen nach. Obwohl schon Hofmeister erkannt hatte, daß dieses Auftreten von Milchzucker im Harn der Graviden durch eine Stauung der Milch in den Brustdrüsen und damit eine Resorption in die Blutbahn und darauffolgende Ausscheidung durch die Nieren bedingt war, die Annahme einer Stoffwechselstörung in der Schwangerschaft also nicht gegeben war, so wurden doch alsbald Versuche angestellt, die die Feststellung der Assimilationsgrenze für gewisse Zuckerarten in der Schwangerschaft zum Zweck hatten. Lanz konnte zeigen, daß der schwangere Organismus nicht im selben Maße die Fähigkeit besitzt, Traubenzucker zu assimilieren wie der nichtschwangere. Hofbauer konnte dann in einer größeren Versuchsreihe erweisen, daß mit dem Fortschreiten der Gravidität die Assimilationsgrenze für Traubenzucker sinke. Dann war es Schröder, der sich die Strauß-

schen Erfahrungen mit der alimentären Lävulosurie zu nutze machte und in größerem Maßstabe und in systematischer Weise dieselbe zur Funktionsprüfung der Leber in der Gravidität heranzog.

Indem er das Straußsche Verfahren ganz unwesentlich modifizierte, er gab anstatt 100 g Lävulose 150 g, ging er bei seinen Versuchen in folgender Weise vor. Die Versuchspersonen mußten, nachdem sie den Nachturin entleert hatten, bei vollkommen nüchternem Magen 150 g chemisch reiner Lävulose zu sich nehmen, die, um den widerlich-süßen Geschmack etwas zu verdrängen, in Tee dargereicht wurde. In den folgenden 4 Stunden war es den Personen untersagt, irgend welche feste Nahrung zu sich zu nehmen, wohl war es ihnen gestattet, nicht verzuckerte Flüssigkeiten wie Tee und Kaffee zu trinken. Der Urin wurde teils im ganzen, teils in einzelnen Portionen gesammelt und untersucht, nachdem der Nachturin daraufhin geprüft war, daß spontan keine Zuckerausscheidung stattfand. Nachdem man sich vergewissert hatte, daß kein Eiweiß im Urin enthalten und wenn solches vorhanden, dasselbe durch Essigsäure davon befreit worden war, die Zuckerproben angestellt. Zur qualitativen Bestimmung wandte er teils die Nylandersche und Trommersche, teils die Hainessche und Worm-Müllersche Reaktion an. Quantitativ bestimmte er die Zuckermengen mittelst der Polarisationsmethode sowie Gärungsprobe. Von der spezifischen Lävulosereaktion, der Seliwanoffschen, kam er schon im Laufe seiner ersten Untersuchungen ab, da dieselbe sich bei minimalen Lävulosemengen als unpräzis erwies. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen waren folgende:

Unter 95 I.—X. parae im Alter von 17—41 Jahren, die er ohne jede Auswahl der alimentären Lävulosurie unterwarf, kam es in 17 Fällen zur Ausscheidung von Lävulose in den Urin. Darunter waren 3 Fälle, die

eine Drehung der Polarisationsebene von — 0,5 bis — 0,10 ergaben. Die übrigen 14 zeigten zwar nur geringere aber deutlich nachweisbare Mengen von Lävulose im Harn. Auf diese 17 alimentäre Lävulosurien entfielen 15, die gleichzeitig Albumen im Urin enthielten.

Auf 18 Wöchnerinnen, die er 1—5 Tage nach der Geburt untersuchte, entfielen 8 positive, davon 4 starke und 4 schwache Lävulosurien. Dieselben waren ebenfalls mit einer teils größeren teils minimalen Albuminurie behaftet. Besonders auffallend war das Ergebnis bei den 9 Fällen von Eklampsie, von denen nur eine einzige ein positives Resultat ergab.

Die Folgerungen, die Schröder aus diesen Resultaten zog, gingen dahin, daß sich eine irgendwie häufigere oder stärkere Insuffizienz der Leber in der Schwangerschaft in bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel nicht ergab.

Völlig unabhängig von Schröder hat Reichenstein[14]) in der Lemberger Frauenklinik Beobachtungen über die Beziehungen zwischen Glykosurie und Schwangerschaft gemacht. Er wurde dazu veranlaßt durch zufällige Wahrnehmungen, die er bei der Untersuchung des Urins einer im zweiten Monat schwangeren Frau und im Verfolg eines Falles von Hyperemesis bei einer 22 jährigen Schwangeren gemacht hatte, die neben Dextrose auch Lävulose ausschied, während sich eine solche Ausscheidung außerhalb der Gravidität bei denselben Personen nicht feststellen ließ. Er konnte in seinen weiteren an 93 Graviden gemachten Untersuchungen nachweisen, daß bei 11,8% derselben 0,2 bis 0,7% Dextrose spontan ausgeschieden wurde. Diese Wahrnehmungen ließen sich sowohl bei Graviden in den ersten wie in den letzten Schwangerschaftsmonaten machen. Dies war der Grund für ihn, sich die Frage

vorzulegen, wie Schwangere auf größere Zuckermengen reagieren würden. Er begnügte sich nicht damit, die Assimilationsfähigkeit der Graviden allein auf Lävulose zu prüfen, sondern er gab auch Saccharose und Dextrose. Reichenstein hielt sich an die Vorschrift von Naunyn, der 1—2 Stunden nach dem Frühstück, welches aus Milch und einer Semmel bestand, die 100 g Zucker verabreichte. Der Harn wurde zweistündlich bis zu 8 Stunden gesammelt und in jeder Portion nach Zucker gesucht. Der Einfachheit halber gebe ich das Schema wieder, in welchem er seine Resultate zusammenfaßt.

Art des Zuckers	Zahl der Graviden	Zucker vorhanden %	Spuren %	fehlt %
Dextrose	65	27,6	10,7	61,7
Saccharose	31	38,7	25,8	35,5
Lävulose	72	87,6	5,5	6,9

Bei dieser Nebeneinanderstellung tritt es deutlich hervor, daß die Lävulose in weit höherem Maße wie die anderen Zuckerarten wieder in den Urin übergeht, daß somit, wenn die Voraussetzung der Autoren, die die alimentäre Lävulosurie als Beweis für eine funktionelle Schädigung der Leberzellentätigkeit ansehen, zuträfe, fast in allen Schwangerschaften eine wenn auch in verschieden hohem Maße gestörte Lebertätigkeit vorliegt.

Reichenstein verwertet, indem er auch die übrigen Kriterien der Schwangerschaftsleber insbesondere das anatomische Bild, das Hofbauer gegeben hat, anerkennt, seine Resultate im Sinne einer Veränderung der Leber in der Gravidität, macht jedoch die Einschränkung, daß man, bevor man sich ein

definitives Urteil über den Wert der alimentären Lävulosurie in der Gravidität bilden könne, das Verhalten des Organismus nichtschwangerer Frauen bei Verabreichung von Lävulose prüfen müsse. Er betont die Notwendigkeit, daß man absolut reine Fälle zur Beantwortung dieser Frage benutzen müsse, womit er Fälle von vorgeschrittener Kachexie mit klinisch konstatierter Störung der Tätigkeit der Leberzellen und Infektionskrankheiten ausgeschlossen wissen will.

Ähnliche Versuche wurden 1900 von Bartels[15]) der Hallenser Klinik unternommen, der eine von Richard Freund begonnene Untersuchungsreihe fortsetzte. Ihre Versuchsanordnung wich ebenfalls etwas von der von Strauß gegebenen ab, indem die Lävulose nicht auf nüchternen Magen sondern $^1/_2$ Stunde nach dem zweiten Frühstück gegeben wurde. Nach 2, 4, 6 und 24 Stunden wurde der Urin gesammelt und mittelst der Seliwanoffschen, Trommerschen, Polarisations- und Gärungsprobe auf Zucker untersucht.

Bartels verzeichnet auf 40 Schwangere
11 stark positive = 28%
20 schwach positive =50%
9 negative = 22%,

wobei er die Fälle, die in den ersten drei oder in allen Zeitabschnitten positiv waren, zu den stark positiven zählte. Bei sechs Eklamptischen ergaben fünf ein schwach positives Resultat, eine ein negatives.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse glaubt er folgendes schließen zu dürfen: „Daß in der Schwangerschaft die Funktionsfähigkeit der Leber bis zu einem gewissen Grade geschwächt ist. Und zwar ist dies auf eine besonders hohe Inanspruchnahme des Organs während der Gravidität zurückzuführen. Man muß

diese Erscheinung entweder auf ein mangelhaft angelegtes oder durch irgendwelche pathologischen Vorgänge geschwächtes Organ zurückführen. Eine Beziehung zwischen einer Funktionsstörung der Leber zur Eklampsie geht aus den Untersuchungen nicht hervor."

Weitere Beobachtungen über den Übergang der Lävulose in den Harn bei Graviden verdanken wir Falk und Hesky[16]), die gelegentlich ihrer Untersuchungen über den Ammoniak-, Aminosäuren- und Pektid-Stickstoff den Einfluß der Zufuhr von 100 g Lävulose auf die Ausscheidung dieser Stickstoffgruppen prüfen wollten. Jedoch beschränkt sich die Zahl ihrer Untersuchungen auf 10 Gravidae, von denen 80% alimentäre Lävulosurie zeigten, daunter eine eine Lävuloseausscheidung von 3,9 g ergab.

Bei Vergleich der Resultate der verschiedenen Autoren fällt sofort die bedeutende Differenz in den Ergebnissen in die Augen. Während dieselben von Reichenstein, Bartels und Falk und Hesky nur unbedeutend differieren, weichen die Resultate Schröders um 60—70% von denen der anderen Autoren ab. Bartels glaubt dies auf die Auswahl der Zuckerreaktionen zurückführen zu können, insbesondere legt er der Anstellung der Seliwanoffschen Reaktion, die Schröder im Verlaufe seiner Versuche wegen der damit gemachten schlechten Erfahrungen beiseite gelassen hat, große Bedeutung bei. Demgegenüber muß jedoch betont werden, daß einerseits die Reaktion nicht eindeutig, andererseits dieselbe, wie Sabotowsky[17]), der sie selbst als brauchbar anerkennt, dargetan hat, nur bis zu einer 0,2%igen Lävuloselösung positiv und ziemlich deutlich ist. Nach Sahli muß dieselbe beim Kochen sofort eintreten, wenn sie als positiv gelten soll, während gerade Sabatowsky, der die Präzision

der Reaktion hervorheben wollte, ein Eindampfen des mit dem Reagenz versetzten Harnes riet, wobei letzterer außer acht ließ, daß bei längerem Kochen mit Salzsäure auch aus anderen Kohlehydraten z. B. Traubenzucker Lävulose gebildet wird. Hieraus geht wohl hervor, daß die Seliwanoffsche Reaktion bei kleineren Lävulosenmengen im Stiche läßt, weshalb ich sie auch bei meinen eigenen Untersuchungen weggelassen habe, da es sich ja meist nur um einen Nachweis minimaler Mengen von Lävulose handelt.

Bartels legt auch besonderes Gewicht auf die Gärungsprobe, die angeblich von Schröder nicht gemacht, während in Schröders Arbeit ausdrücklich erwähnt ist, daß jedesmal die Gärungsprobe gemacht worden ist.

Diese außerordentliche Verschiedenheit in den Ergebnissen der Untersucher einerseits, sowie andererseits die Ausarbeitung einer neuen quantitativen Zuckerbestimmung durch Benedict[18]), die nach dem Urteil vieler Autoren an Einfachheit sowie an Genauigkeit alle seither im Gebrauch befindlichen chemischen Zuckerbestimmungsmethoden in den Schatten stellt, waren für Herrn Professor Schickele die Veranlassung, diese Resultate an der Hand einer eigenen Untersuchungsreihe zu prüfen. Mit der Ausführung derselben hat Herr Professor Schickele mich betraut.

Diese Benedictsche Zuckerprobe, die in Deutschland bisher nur wenig Eingang gefunden hat, in Amerika hingegen in ausgedehntem Maße Verbreitung gefunden und daselbst auch außerordentliche Anerkennung geerntet hat, läßt sich dadurch, daß das Reagenz unbegrenzt haltbar ist, in kürzester Zeit ausführen.

Da sich eine Beschreibung dieses Verfahrens in den gebräuchlichen Handbüchern der Harn-Analyse noch nicht findet, so will ich es kurz wiedergeben[19]).

Die volumetrische Lösung, die bei diesem Verfahren erforderlich ist, besteht aus 18,0 g Kupfersulfat, 100,0 g wasserfreies Natriumkarbonat, 200,0 g Natrium- oder Kaliumcitrat, 125,0 g Kaliumsulfocyanat und 5 ccm einer 5%igen Ferrocyankaliumlösung auf 1 Liter destilliertes Wasser. Der Urin, bei größerem Zuckergehalt am besten entsprechend verdünnt, wird in eine genau graduierte 25 ccm Bürette gegeben. 25 ccm der volumetrischen Lösung werden in eine 150 ccm haltende Jenaische Extraktionsflasche pigettiert, 5—10g wasserfreies Natriumkarbonat und etwas pulverisierter Bimsstein zugegeben. Die Mischung erhitzt man auf einem Drahtgeflecht mit dünnem Asbestbelag bis zu kräftigem Kochen, läßt den Urin rasch zulaufen, bis sich ein kalkweißer Niederschlag zu bilden beginnt, dann langsamer unter beständigem Kochen, bis ein Tropfen die letzte Spur von blauer Farbe zum Verschwinden bringt, und so den Endpunkt anzeigt. Die 25 ccm Kupferlösung wird durch genau 50 mg Glykose oder 52 mg Lävulose reduziert. Diese Angaben gestatten es, die in den Urin ausgeschiedenen Zuckermengen in einfacher Weise zu berechnen.

Der Polarisationsmethode gegenüber hat dieselbe den Vorzug, daß keine linksdrehenden Substanzen, wie sie als Oxybuttersäure, gepaarte Glycuronsäuren, Cystin und Eiweiß fast in jedem Harn vorkommen, störend einwirken. Da auch der Gärungsmethode gar mancherlei Fehlerquellen anhaften, so scheint das Benedictsche Verfahren mehr denn jedes andre Verfahren geeignet, die in unseren Fällen in Betracht kommenden geringen Zuckermengen aufs genaueste zu bestimmen.

Bei der Anstellung meiner Versuche hielt ich mich möglichst streng an die Straußsche Vorschrift, verabreichte also stets auf nüchternen Magen, nachdem zuvor der Nachturin gelassen und auf Zucker unter-

sucht worden war, 100 g reiner Lävulose in etwa 250 ccm Wasser gelöst. Der Genuß jeglicher festen Nahrung war während der Versuchszeit von 6 Stunden untersagt, nur Tee ohne Zuckerzusatz oder Milch durften die Versuchspersonen zu sich nehmen. Vereinzelt wurde Erbrechen und Diarrhoe beobachtet, woraufhin der Versuch als nicht einwandsfrei abgebrochen wurde. Der Urin wurde in zwei Portionen aufgefangen und zwar die erste Portion nach zwei, die zweite nach weiteren 4 Stunden. Nachdem die Eiweißreaktion angestellt war, wurden außer der Nylanderschen, die Benedictsche sowie Polarisationsmethode gemacht, letztere jedoch nur solange, bis ich die nötige Sicherheit in dem Gebrauch der Benedictschen Probe erlangt hatte. In dieser Weise ging ich bei 43 Graviden meist I.—II. Gebärenden im 8.—10. Monat vor, deren Resultate ich der Übersichtlichkeit halber in den folgenden Tabellen vermerkt habe.

I. Gravidae.

	Urinuntersuchung vor der Lävulosegabe		Urinmenge I. Port. nach 2 Std.	Nylander	Benedict		Polarisation in		Urinmenge II. Port. nach 4 Std.	Nylander	Benedict		Polarisation in	
	Albumen	Nylander			gr	%	%	gr			gr	%	%	gr
1. T. 26 J. I. p. X. m	0	0	1800 in 12 Std	+	nicht ausgeführt		0,05	0,9	1400 in 12 Std.	0	nicht ausgeführt		nicht ausgeführt	
2. S. 20 J. I. p. X. m.	0	0	165	0	0	0	nicht polarisiert		350	0	0	0	nicht polarisiert	
3. W. 21 J. I. p. IX. m.	0	0	260	+	0,68	0,26	0,2	0,52	640	+	0,40	0,06	geringe Drehung nach links	
4. K. 21 J. I. p. X. m.	0	0	95	+	0,038	0,04	nicht ausgeführt		38	0	0	0	nicht ausgeführt	

5. C. 20 J. II. p X. m.	0	0	71	+	0,16	0,22	0,2	0,14	230	+	0,23	0,1	Spur nach links	
6. K. 21 J. I. p. Anfang X. m.	0	+	320	+	0,44	0,14	0,1	0,32	108	+?	Spuren		nicht ausgeführt	
7. S. 20 J. I. p. IX. m.	2 ‰	0	77	0	0	0	nicht ausgeführt		110	0	0	0	nicht ausgeführt	
8. H. 30 J. III. p. VIII. m.	0	0	155	+	0,19	0,12	0,1	0,15	125	+	0,457	0,37	0,3	0,38
9. H. 21 J. I. p. X. m.	0	0	30	0	0	0	nicht ausgeführt		95	+	0,06	0,06	0,1	0,1
10. M. 22 J. III. p. VIII. m.	0	0	86	+	0,464	0,54	0,45	0,39	129	+	0,24	0,19	0,3	0,39

	Urinuntersuchung vor der Lävulosegabe		Urinmenge I. Port. nach 2 Std.	Nylander	Benedict		Polarisation in		Urinmenge II. Port. nach 4 Std.	Nylander	Benedict		Polarisation in	
	Albumen	Nylander			gr	%	%	gr			gr	%	%	gr
11. H. 20 J.														
I. p. VIII. m.	0	0	225	+	0,24	0,11	0,2	0,45	296	+	0,49	0,17	0,2	0,59
12. V. 21 J.														
I. p. IX. m.	0	0	150	+	0,21	0,14	0,18	0,27	381	?	Spuren		nicht ausgeführt	
13. L. 21 J.														
II. p. X. m.	0	0	90	+	0,26	0,29	0,25	0,23	165	+	0,17	0,1	0,15	0,28
14. H. 21 J.														
II. p. IX. m.	0	0	24	0	0	0	nicht ausgeführt		115	?	Spuren		Spuren	
15. H. 21 J.														
I. p. X. m.	0	0	180	+	Spuren		Spuren		425	+	Spuren		Spuren	

16. G. 22 J. II. p. IX. m.	0	0	103	+	0,18	0,17	0,25	0,26	284	+	0,19	0,07	0,1	0,28
17. P. 25 J. II. p. IX. m.	0	0	149	+	0,06	0,04	0,18	0,27	282	+	0,316	0,11	0,1	0,28
18. F. 22 J. II. p. VIII. m.	0	0	13	+	Spuren		nicht ausgeführt		465	0	0	0	0	0
19. B. 21 J. II. p. IX. m.	0	0	48	+	0,24	0,5	0,2	0,1	109	+	0,665	0,6	0,4	0,44
20. K. 17 J. I. p. X. m.	0	0	140	0	0	0	nicht ausgeführt		70	0	0	0	nicht ausgeführt	
21. W. 20 J. III. p. IX. m.	0	+	40	+	0,08	0,2	0,2	0,08	168	+	0,31	0,18	0,15	0,26

	Urinuntersuchung vor der Lävulosegabe		Urinmenge I. Port. nach 2 Std.	Nylander	Benedict		Polarisation in		Urinmenge II. Port. nach 4 Std.	Nylander	Benedict		Polarisation in	
	Albumen	Nylander			gr	%	%	gr			gr	%	%	gr
22. V. 22 J. II. p. VIII. m.	½‰	0	53	+	0,30	0,56	0,7	0,37	186	+	0,27	0,15	0,18	0,33
23. L. 20 J. I. p. IX. m.	0	+	97	+	0,08	0,08	0,2	0,19	204	+	0,04	0,02	Spur nach links	
24. A. 19 J. I. p. IX. m.	0	0	51	+	0,21	0,41	0,35	0,18	103	+	0,38	0,37	0,3	0,11
25. J. 24 J. II. p. VIII. m.	0	0	49	+	0,17	0,35	—	—	480	0	0	0		
26. A. 21 J. I. p. X. m.	0	0	345	0	0	0			128	0	0	0		

27. W. 21 J. I. p. IX. m.	0	0	42	+	0,36	0,86		158	+	0,43	0,27
28. Sch. 20 J. I. p. X. m.	0	0	55	+	0,46	0,84		408	+	0,14	0,03
29. K. 20 J. I. p. IX. m.	0	0	143	+	0,39	0,27		162	+	0,39	0,24
30. Z. 38 J. I. p. X. m.	0	0	126	+	0,45	0,36		220	+	0,49	0,22
31. A. 23 J. I. p. X. m.	0	0	155	+	0,04	0,03		192	+	0,09	0,03
32. T. 24 J. II. p. X. m.	0	0	66	+	0,25	0,38		215	+	0,23	0,11

	Urinuntersuchung vor der Lävulosegabe		Urinmenge I. Port. nach 2 Std.	Nylander	Benedict		Polarisation in		Urinmenge II. Port. nach 4 Std.	Nylander	Benedict		Polarisation in	
	Albumen	Nylander			gr	%	%	gr			gr	%	%	gr
33. M. 20 J. I. p. IX. m.	0	+	47	+	0,29	0,62			261	+	0,11	0,04		
34. M. 19 J. I. p. X. m.	$^1/_2$ % nach Esbach	0	139	+	0,16	0,11			202	+	0,32	0,16		
35. K. 38 J. V. p. X. m.	0	0	95	+	0,54	0,47			579	?	0,16	0,03		
36. N. 30 J. II. p. VIII. m.	0	0	83	+	0,29	0,34			138	+	0,44	0,32		
37. Br. 21 J. I. p. X. m.	0	0	162	+	0,167	0,1			231	+	0,13	0,06		

38. H. 19 J. I. p. VIII. m.	0	0	115	+	0,203	0,17		118	+	0,60	0,51
39. B. 22 J. II. p. IX. m.	0	+	81	+	0,253	0,31		359	+	0,19	0,05
40. V. 20 J. II. p. IX. m.	0	0	102	+	0,312	0,30		135	+	0,12	0,1
41. H. 29 J. I. p. X. m.	0	0	117	+	0,282	0,24		198	+	0,58	0,29
42. M. 23 J. I. p. IX. m.	0	0	96	+	0,25	0,26		244	+	0,58	0,24
43. E. 23 J. II. p. IX. m.	0	0	121	+	0,126	0,11		366	0	0	0

II. Wöchnerinnen nach Eklampsie (1—3 Tage nach wiedererlangtem Bewußtsein).

	Urinuntersuchung vor der Lävulosegabe: Albumen	Ny-lander	Urinmenge I. Portion	Ny-lander	Benedict gr	Benedict %	Polarisation %	Urinmenge II. Portion	Ny-lander	Benedict gr	Benedict %	Polarisation %
1. M. 26 J., I. p. 28 mittelschwere Anfälle	7‰ Esbach	0	820 in 8 Std.	0	0	0	nicht ausgeführt	400 4 Std.	0	0	0	nicht ausgeführt
2. Sch. 28 J., II. p. 2 Anfälle im Wochenbett	1½‰	+	280 in 5 Std.	+	0,282	0,1	0,15	700 in 2 Std.	?	0	0	nicht ausgeführt
3. Sch. 23 J., I. p. 1. Anfall in d. Geburt d. Kopfs; zus. 5 Anfälle	1‰	0	192 in 4 Std.	+	0,385	0,2	0,15	145 in 2 Std.	+	0,07	0,05	Spur nach links
4. Kl. 20 J., I. p.	Spuren	0	258 in 4 Std.	+	0,063	0,02	0	652 in 4 Std.	+	Spuren		0
5. Sch. 24 J., I. p. 9 schwere Anfälle in der Geburt	18% sehr reichl. gran. und hyalin. Cylinder	+	87 in 2 Std.	+	0,73	0,84	nicht ausgeführt	178 in 4 Std.	+	0,58	0,33	nicht ausgeführt

Es zeigt sich, daß von den 43 Versuchspersonen nur 5 einen negativen Ausfall der Reaktionen ergaben, daß also in 88,4 % der Fälle Lävulose in den Urin übergegangen; unter den positiven Resultaten waren 31, also 72,1 % der Gesamtzahl, die mehr als 0,2 g ausschieden, doch überschritt die Ausscheidungsmenge fast niemals den Wert von 1 g, nur ein einziges Mal wurde ein Höchstwert von 1,08 g beobachtet.

Auch hatte ich Gelegenheit, fünf Eklamptische auf alimentäre Lävulosurie hin zu prüfen. Drei davon ergaben deutlichen Lävulosenachweis, Mengen von mehr denn 0,2 g, darunter einer mit 1,3 g Lävuloseausscheidung, ein vierter Fall ließ nur Spuren, während der fünfte keinerlei Zucker im Harn erkennen ließ.

Ferner unterzog ich noch 11 Frauen von der gynäkologischen Abteilung der Prüfung auf alimentäre Lävulosurie.

Zu diesem Zwecke wurden Frauen ausgewählt, die größtenteils schon eine Schwangerschaft durchgemacht hatten, im übrigen sich mehrere Tage hindurch durchaus fieberfrei gezeigt hatten, da wir wissen, daß Temperatursteigerungen allein schon Lävulosurie auslösen kann. Sodann durften dieselben keinerlei Anhaltspunkte bieten, die dazu berechtigt hätten, auf eine gestörte Leberfunktion zu schließen. So wurden nur Frauen gewählt, die geringgradige Klagen seitens des Genitale hatten, wie Retroflexio uteri, Amenorrhoe, chronischer Parametritis, sowie zwei Fälle von Gonorrhoe, die nicht über die Scheide hinaus ascendiert war, reine Fälle also, bei denen man nicht anzunehmen brauchte, daß die Leber in irgend einer Weise in Mitleidenschaft gezogen war. Hier ergab sich nun, daß sechs von den der Untersuchung unterworfenen Frauen Lävulose in Mengen von mehr denn 0,2 g ausschieden, der Rest nur Spuren darbot.

Auch dehnte ich meine Lävuloseprüfungen auf

III. Nichtschwangere mit normaler Leberfunktion.

	Urinuntersuchung vor der Lävulosegabe		Urinmenge I. Port.	Nylander	Benedict		Polarisation	Urinmenge II. Portion	Nylander	Benedict		Polarisation
	Albumen	Nylander			gr	%	%			gr	%	
1. L. 18 J., 0 p. Amenorrhoe	0	0	53	+	0,05	0,1	0,1	344	0	0	0	0
2. J. 24 J. 1 Partus vor 7 J. Neurasthenie (Perioophoritis?)	0	0	23		0,07	0,3	0,4	290	+	0,05	0,02	Spuren
3. S. 24 J. 0 p. Akute Vaginalgonorrhoe	0	0	307	0	0	0	nicht ausgeführt	103	+	0,2	0,19	0,3 %
4. E. 23 J. 0 p. Akuter Vaginalkatarrh, Gon = —	0	0	191		0,67	0,35	0,25	495	0	0,02	0,004	0
5. O. K. 24 J. I. p. Gonorrhoe vaginae	0	0	28	+	0,13	0,46		157	+	0,19	0,12	

6. B. 28 J. 5 p. Letzter 1910. Nervositas	0	0	19	+	0,06	0,31	179	0	0	
7. S. 27 J. 0 p. Ovarialcyste; 1910 Entfernung eines submuc. Myoms	0	+ keine vergärbare Substanz	98	+	0,34	0,35	194	0	0,01	0,02
8. F. 32 J. 6 p. Letzter vor 4 Monat; Chron. Perimetrit.	0	0	113	+	0,25	0,22	198	+	0,79	0,4
9. S. 26 J. I. p. Alte Parametr.	0	0	51	+	0,06	0,11	nicht aufgefangen			
10. G. 33 J. Abort vor 3 J. Retroflexio uteri und chron. Parametr.	0	0	111	+	0,06	0,05	238	0	0	
11. L. A. 26 J. 0. p. Retroflexio uteri	0	0	124	+	0,68	0,55	544	0	0	0

IV. Wöchnerinnen.

	Urinuntersuchung vor der Lävulosegabe Albumen	Ny-lander	Urinmenge I. Port.	Ny-lander	Benedict gr	Benedict %	Urinmenge II. Portion	Ny-lander	Benedict gr	Benedict %
1. W. 30 J. I. p. 4. Tag d. Wochb.	$^1/_2$%	+	I. u. II. Portion 357	+	1,32	0,37				
2. L. 39 J. IV. p. 4. Tag d. Wochb.	—	+	63	+	0,49	0,78	395	+	0,22	0,06
3.F. 20 J. I. p. 5. Tag d. Wochb.	—	+	53	+	0,1	0,19	179	+	0,18	0,1
4. H. 25 J. II. p 4. Tag d. Wochb.	Spuren	+	89	+	0,12	0,14	307	+	0,01	0,003
5. H. 25 J. II. p. 2. Tag d. Wochb.	—	+	I. u. II. 241	+	0,047	0,02				

6. H. 24 J. II. p. 2. Tag d. Wochb.	—	+	I. u. II. 276	+	1,22	0,44				
7. F. 17 J. Frühgeburt im V. Monat 3. Tag d. Wochb.	—	+	I. u. II. 442	+	0,58	0,13				
8. J. 19 J. II. p. 5. Tag d. Wochb.	—	+	I. u. II. 465	+	0,12	0,03				
9. B. I. p. 5. Tag d. Wochb.	—	+	191	+	0,35	0,18	442	+	0,16	0,04
10. M. 25 J. IV. p. 7. Tag d. Wochb.	—	+	94	+	0,81	0,86	168	+	0,18	0,11

Wöchnerinnen aus, bei denen ich an der Hand von 10 Fällen, denen die Lävulose an den verschiedensten Wochenbettstagen dargereicht wurde, feststellen konnte, daß sechs, also 60%, mehr wie 0,2 g Lävulose wieder ausschieden, der Rest nur Spuren von Lävulose im Urin erkennen ließ.

Wenn wir nun noch einmal zusammenfassend die Resultate hinsichtlich der Häufigkeit der alimentären Lävulosurie im graviden wie im nichtgraviden Zustande ins Auge fassen, so fällt uns als besonders bemerkenswert die bedeutende Differenz in den Ergebnissen der einzelnen Untersucher auf.

Was die Lävuloseprüfung bei nichtschwangeren Lebergesunden betrifft, so treten schon hier sehr starke Verschiedenheiten hervor.

Während Baylac und Arnand an ihrem in keiner Hinsicht ausgewählten Material eine alimentäre Lävulosurie in 35% festzustellen in der Lage waren, so konnte Chaies in 21 Fällen nur ein einziges Mal Lävulosurie finden. Noch viel weniger sind meine Resultate, die ich allerdings ausschließlich bei Frauen gewann, mit denen der übrigen Autoren in Einklang zu bringen. Wenn wir von der Verschiedenheit der Methoden des Zuckernachweises, die diese Differenzen in den Ergebnissen doch nicht ganz erklären können, absehen, so kommt noch eine Erklärungsmöglichkeit in Betracht, auf die schon Heynemann[20]) in seiner Arbeit hingewiesen hat. Er machte nämlich die Wahrnehmung, daß alle Kontrolluntersuchungen, die die Gültigkeit der alimentären Lävulosurie erweisen sollten, an Männern angestellt worden waren. In der Tat tritt es bei den Untersuchungen von Sachs zu Tage, daß alle Frauen, die allerdings leberkrank waren, positiv reagierten, seine negativen Ergebnisse hingegen bei Männern gewonnen waren. Es liegt daher nahe daran

zu denken, daß eine Differenz in der Assimilationsfähigkeit für Lävulose bei Männern den Frauen gegenüber besteht. In ihrer Anwendung auf den schwangeren Organismus würde sie ihren ganzen Wert verlieren, wenn die Ergebnisse von Untersuchungen, die zur Zeit in der Hallenser Klinik im Gang sind, sich bestätigen sollten, und die Heynemann in seiner Arbeit mit wenigen Worten berührt hat. Diese Untersuchungen sind noch nicht zum Abschluß gekommen, aber es läßt sich schon aus den bis jetzt vorliegenden Resultaten schließen, daß ein deutlicher Unterschied in der alimentären Lävulosurie bei Graviden und nichtschwangeren lebergesunden Frauen nicht erweislich ist.

Weichen die Resultate der letzten Gruppe in erheblichem Maße von einander ab, so ist bei Vergleich der Lävulosurie bei Graviden eine fast vollkommene Übereinstimmung der Ergebnisse von Reichenstein, Bartels, Falk und Hesky und den meinigen zu beobachten. Die Schröderschen Werte lassen sich durch die Verschiedenheit der Zuckerproben erklären.

Die Zahl der Lävulosurien bei Wöchnerinnen nach Eklampsie mit 80% deckt sich nahezu mit der von Bartels, der 83% erhielt, entfernt sich allerdings wiederum wesentlich von der Zahl der Zuckerausscheidungen von Schröder, der nur in 1 unter 9 Fällen von Eklampsie, einer schweren Erkrankung, einen positiven Ausfall der Lävuloseprobe finden konnte, sowie von denen Alsbergs[21]), der bei 8 Eklampsien niemals alimentäre Lävulosurie finden konnte, welche Ergebnisse vielleicht auf Rechnung davon zu setzen sind, daß sie andere Methoden des Zuckernachweises verwandten oder daß Fälle von Erbrechen nach der Lävulosedarreichung wie bei Alsberg einbezogen wurden.

Fassen wir nun des weiteren die Lävulosemengen ins Auge, so gibt die durchwegs geringe Ausscheidungs-

menge von Lävulose Anlaß zu Bedenken, daß man auf Grund solch minimaler Mengen von einer Insuffizienz der Leber zu sprechen berechtigt sein soll, und dies um so mehr, als die Lävulosezahlen in der Gravidität absolut keine höheren Werte erkennen lassen.

Ist die Zahl der im Wochenbett nach Eklampsie der Lävuloseprobe unterworfenen Frauen zwar noch gering, so läßt sich doch schon mit ziemlicher Gewißheit sagen, daß der Prozentsatz der Lävulosurie ergebenden Eklamptischen den der eine normale Schwangerschaft durchmachenden Frauen nicht übersteigt. Ist diese Tatsache dazu angetan, Zweifel gegenüber den Anschauungen derer zu wecken, die die Eklampsieleber als die höchste Steigerung in den Veränderungen der Schwangerschaftsleber ansehen, so ist dies noch mehr der Fall, wenn wir die quantitative Ausscheidung der Lävulose nach Eklampsie gegenüber der normaler Graviden betrachten. Als Anhänger der Lehre von der Schwangerschaftsleber, die die Eklampsie als die höchste Stufe der Leberinsuffizienz ansehen, sollte man erwarten, daß entsprechend der höheren Parenchymschädigung des Lebergewebes Eklamptischer eine weit stärkere Lävuloseausscheidung als bei normalen Gravidae eintreten sollte. Davon kann aber, soweit es die allerdings noch geringe Anzahl der vorliegenden Untersuchungen zuläßt, nicht die Rede sein.

Auf Grund dieser meiner Untersuchungen und Erwägungen stehe ich nicht an, auszusprechen, daß die Lävuloseversuche für den Nachweis einer Leberschädigung in graviditate nicht stichhaltig sind.

Zu ähnlichen Schlüssen gelangen die Autoren, die den Stickstoffwechsel zum Gegenstand ihrer Untersuchungen genommen haben. So maß man der relativen Ammoniakstickstofferhöhung in der Schwangerschaft große Bedeutung zu, indem man dieselbe als

ein Zeichen der Funktionsuntüchtigkeit der Leber auffaßte.

Doch gilt es durch Experimente von Münzer[23]), Frey[22]) und Janney als erwiesen, daß auch bei Lebererkrankungen die Ammoniakvermehrung eine sekundäre Erscheinung darstellt, hervorgerufen durch eine vermehrte Säurebildung, und nicht durch eine mangelhafte harnstoffbildende Fähigkeit der Leber erklärt werden kann.

Die Abnahme des Harnstoffstickstoffs, wie sie in geringem Grade in der Gravidität des öftern gefunden wird, darf ebenfalls kein großes Gewicht beigelegt werden, da chemische Befunde selbst bei sehr schweren Erkrankungen der Leber keine Beeinträchtigung der harnstoffbildenden Funktion der Leber erkennen lassen, andererseits als sicher erwiesen gilt, daß die Leber ganz und gar nicht der einzige Ort der Synthese des Harnstoffs ist.

Als ein weiteres Kriterium der Insuffizienz der Leber in der Schwangerschaft gilt die Erhöhung des Aminosäurenstickstoffs. Ist die Beurteilung einer Erhöhung dieser Stickstoffkomponenten ebenso wie die der übrigen dadurch sehr erschwert, daß die Angaben der Untersucher schon hinsichtlich der normalen Werte auseinandergehen, so verliert diese Angabe noch mehr an Bedeutung, wenn wir vernehmen, daß bei den verschiedenartigsten Erkrankungen der Leber wie Tumoren, Stauungsleber, Amyloidose usw. keine Verschiebung des Verhältnisses der einzelnen Stickstoffgruppen nachweislich ist. Glaeßner konnte im Gegensatz zu Leersum und Rebaudi feststellen, daß die Toleranz gegen verfütterte Aminosäuren nicht herabgesetzt ist. Aus dieser Darlegung geht das eine wohl zur Genüge hervor, daß die Berechtigung, aus dem Verhalten des Stickstoffwechsels in der Gravidität ein Dar-

niederliegen der Leberfunktion ableiten zu dürfen, eine mehr als fragwürdige ist.

Landsberg[24]), der sich speziell mit Stickstoffwechselversuchen bei Graviden befaßt hat, bezeichnet es geradezu als ein Unding, zu erwarten, daß im schwangeren Organismus die Lebensvorgänge in der gleichen Weise ablaufen sollen wie bei nichtschwangeren Individuen, ja er sieht darin einen Vorteil, indem der Körper damit beweise, daß er imstande sei, sich dem veränderten Zustande anzupassen. Ferner muß hervorgehoben werden, worauf auch Schickele in seinen Arbeiten mit Nachdruck hingewiesen hat, versagen diese chemischen Untersuchungsmethoden bei der Prüfung der Leber bei Eklampsie vollkommen. So hat Schickele in seinen Untersuchungen bei schwersten Fällen von Eklampsie, die ad exitum gekommen sind, normale oder nur mäßig erhöhte Ammoniakwerte gefunden, bei anderen Fällen, die die Eklampsie überstanden, verdoppelte selbst verdreifachte Werte von Ammoniak erhalten. Ganz ähnlich verhalten sich die Werte, die Schickele bei der Bestimmung des Aminosäurestickstoffs erhalten hat. Diese Zahlen decken sich mit denen von Falk und Hesky. Schickele konnte niemals eine Beziehung zwischen der Schwere der Eklampsie, den Stickstoffzahlen im Urin und der anatomischen Veränderung der Leber finden.

Heynemann, der den Kreatin- und Kreatininstoffwechsel zum Gegenstand seiner Untersuchungen gewählt hat, stellt ebenfalls fest, daß die Kreatinausscheidung in der Schwangerschaft uns kein Recht gibt, eine Leberinsuffizienz Schwangerer anzunehmen.

Des weiteren möchte ich noch der Arbeit von Bergsma[25]) gedenken, der die alimentäre Lävulosurie zur Beantwortung der Frage einer Schädigung des Zuckerstoffwechsels verwirft und in der Blutzucker-

bestimmung allein die Methode sieht, die uns befähigt, uns ein Urteil darüber zu bilden, wie das Leberparenchym arbeitet. Bergsma erblickt in der alimentären Lävulosurie nur einen Effekt einer Hyperfunktion des Nierenepithels, das im Beginne der Gravidität Mühe hat, den erhöhten Anforderungen nachzukommen, allmählich jedoch in eine physiologische Hyperfunktion gerät, und so neben den im Blut kreisenden Fremdstoffen auch den nach größerer Zuckerzufuhr im Blut vorhandenen Mehrzucker in den Urin ausscheidet. Seine Folgerungen gehen dahin, daß in der Schwangerschaft normalerweise keine Leberinsuffizienz besteht.

Fasse ich das Ergebnis meiner Untersuchungen noch einmal kurz zusammen und unterziehe die vorliegende Literatur einer kritischen Übersicht, so komme ich zu dem Schluß, daß weder klinische Gesichtspunkte, noch experimentelle Untersuchungen noch histologisch-anatomische Befunde uns dazu berechtigen, in der normalen Schwangerschaft und nicht einmal bei der Exklampsie eine regelmäßig vorhandene Schädigung der Leber anzunehmen.

Literatur.

1. Zitiert nach Schickele, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schwangerschaft. Archiv für Gynäkologie 1910. Bd. 92.
2. Zitiert nach Hofbauer, Beiträge zur Ätiologie und zur Klinik der Graviditätstoxikosen. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1908. Bd. 61.
3. Hofbauer, Zur Klärung des Begriffs „Schwangerschaftsleber". Archiv für Gynäkologie 1911. Bd. 93.
4. Rosenberg, Zieglers Beiträge. Bd. 49.
5. Heinrichsdorff, Die anatomischen Veränderungen der Leber in der Schwangerschaft. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1912. Bd. 70.
6. Strauß, Deutsche med. Wochenschrift, Funktionsprüfung der Leber. 1901. Heft 44 und 45.
7. Sachs, Zeitschrift für klinische Medizin. Nr. 38, 87.
8. Baylac und Arnand, Congrès franç. de médic. Toulouse 1903.
9. Hohlweg, Zur funktionellen Leberdiagnostik 1909.
10. Wehrle, Biochemische Zeitschrift. Bd. 34.
11. Schröder, Über den Kohlehydratstoffwechsel und alimentäre Lävulosurie in der Schwangerschaft. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1905. Bd. 56.
12. Claude Bernard, Concours du Collège de France 1855.
13. Hofmeister, Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. 4.
14. Reichenstein, Wiener klinische Wochenschrift 1909. Nr. 42.
15. Bartels, Zur Funktionsprüfung der Leber bei Schwangeren Inaug.-Dissert. Halle 1910.
16. Falk und Hesky, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 71.
17. Sabatowsky, Wiener klinische Wochenschrift 1908. Nr. 22.
18. S. R. Benedict, Journal of Biologie chem. Bd. 9, Seite 57.

19. Zitiert nach Victor C. Myers, Zur Benedictschen Zuckerprobe 1912. Münch. med. Wochenschrift 1912 Nr. 27.
20. Heynemann, Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1912. Bd. 71.
21. Alsberg, Zentralblatt für Gynäkologie 1910. Nr. 1.
22. Frey, Zeitschrift für klinische Medizin 1911. Bd. 72.
23. Münzer, Archiv für Path. und Pharm. 1894.
24. Landsberg, Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1912. Bd. 71.
25. Bergsma, Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1912. Bd. 72.

Lebenslauf.

Als Sohn des Fabrikanten Jacob Pfeiffer bin ich, Karl Pfeiffer, evangelischer Konfession, am 15. Dezember 1887 in Eberstadt a. d. Bergstraße geboren. Zunächst besuchte ich zwei Jahre die Volksschule, dann das Realgymnasium zu Darmstadt, welches ich zu Ostern 1907 mit dem Reifezeugnis verließ. Im Sommersemester 1907 bezog ich dann die Universität in Marburg a. Lahn, woselbst ich bis zum Wintersemester 1908/09 verblieb. Dann ging ich zwei Semester nach Heidelberg, woselbst ich am Ende des fünften Semesters die ärztliche Vorprüfung bestand. Das nächste Semester studierte ich wiederum in Marburg, genügte im Sommersemester 1910 meiner ersten halbjährigen Militärdienstzeit beim Infanterie-Leib-Regiment in München. Herbst 1910 bezog ich die Universität Straßburg i. E., wo ich am 17. Mai 1912 die ärztliche Staatsprüfung bestand. Vom 1. Juli 1912 bis 1. November 1912 war ich als Medizinalpraktikant an der Universitäts-Frauenklinik, vom 1. November 1912 bis 1. Januar 1913 an der Universitäts-Ohrenklinik zu Straßburg i. E. und von da ab bis gegenwärtig an der Olgaheilanstalt (Kinderhospital) in Stuttgart tätig.